



Title	Circulating miR-200c levels significantly predict response to chemotherapy and prognosis of patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer
Author(s)	田中, 晃司
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34318
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	田中 晃司
論文題名 Title	Circulating miR-200c levels significantly predict response to chemotherapy and prognosis of patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer (循環miR-200cは食道癌患者における術前化学療法の効果予測と予後予測に有用である。)
論文内容の要旨	
<p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>食道癌の予後は極めて不良であり、予後向上のために集学的治療が模索されている。近年、JCOG9907の臨床試験の結果、術前化学療法は切除可能進行食道癌の標準治療として位置づけられるようになった。しかし、術前治療を行っても、約半数は効果不十分であり、その予後は極めて不良である。そのため、抗癌剤の感受性予測の重要性が高まっている。microRNA (miR) は、18-25塩基長の1本鎖RNAで、標的mRNAの分解や翻訳抑制を介して、様々な生物学的プロセスに関与しており、近年、癌における役割も報告されつつある。当科においては先行研究として、食道癌の切除組織におけるmiR-200cの発現が予後・感受性と相関すること、食道癌の切除組織のmiR-21、miR-145の発現は予後と相関することを報告している。また、生検組織中のlet-7cの発現が感受性予測・予後予測に有用であることを報告してきた。近年、miRNAは血中でも安定して存在することが示され、癌の診断マーカーとしての有用性が報告されつつある。しかし、血中miRNAと抗癌剤効果予測についての報告はほとんどない。簡便で低侵襲な効果予測法を開発するにあたり、血中miRNAが、食道癌患者において治療効果予測・予後予測に有用かを検討すること目的とした。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>2009. 6~2011. 12. に当科にて化学療法を施行し、血液サンプルの回収が可能であった食道扁平上皮癌の64例を対象とし、血清400μLよりRNAを抽出し、miR-21、miR-145、miR-200c、let-7cの発現解析をqPCRを用いて行った。健常人と食道癌患者での上記4種の血中miRの発現を検討すると、食道癌患者は、有意に健常人に比べて高発現であった。次に、食道癌患者の切除症例において、手術前後での変化を検討すると、血中のmiR-21とmiR200cの発現は、術前と比較し、術後に有意な低下を認めた。上記4種の血中miRの発現と、臨床病理学的因子との相関を検討すると、miR-200cの発現レベルと、腫瘍の深達度、進行度において相関を認めた。また、化学療法の効果との相関を検討すると、血清中のmiR200cの高発現群の奏効率は17/32 (53.1%)、低発現群の奏効率24/32 (75%) に比べ有意に低値であった (p=0.0211)。しかし、miR-21、miR-145、let-7cの高発現/低発現と奏効率はそれぞれ、53.1/68.8%、56.3/65.6%、59.4/62.5%であり、有意な相関を認めなかった。予後と、血中miRとの相関を検討すると、progression free survival (PFS) は、miR200c高発現群は低発現群に比べ有意に短かった (3年PFSrate: 39.1/78.2%, p=0.0076)。しかし、miR-21、miR-145、let-7cにおいては、両群間でPFSに有意差を認めなかった。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>血清中のmiR200cの発現は食道癌患者における化学療法の効果予測・予後予測に有用である可能性が示唆された。しかしながら、血中miR-200cのみによる感受性予測の精度はまだまだ不十分であり、multimarkerとの組み合わせなど、さらなる検討が必要と考えられた。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 田中 晃司	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 土岐 祐一 郎
	副 査 大阪大学教授 梶山 尚 郎
	副 査 大阪大学教授 猪俣 勇 孝
論文審査の結果の要旨	
<p>食道癌の予後は極めて不良であり、予後向上のために集学的治療が模索されている。近年、JCOG9907の臨床試験の結果、術前化学療法は切除可能進行食道癌の標準治療として位置づけられるようになった。しかし、術前治療を行っても、約半数は効果不十分であり、その予後は極めて不良である。そのため、抗癌剤の感受性予測の重要性が高まっている。microRNA (miR) は、標的mRNAの翻訳抑制を介して、様々な生物学的プロセスに関与しており、近年、癌における重要性が報告されつつある。当科においては先行研究として、切除組織にけるmiR-200cの発現が予後・感受性と相関し、miR-21、miR-145が予後と相関することを報告している。また、生検組織中のlet-7cの発現が感受性予測に有用であることを報告してきた。さらに簡便で低侵襲な効果予測法を開発するにあたり、血中miRに注目し、本研究を行った。すなわち、血中のmiR (miR-21, miR-145, miR-200c, let-7c) の発現により、感受性・予後予測が可能かを検討した。</p> <p>その結果、血清中のmiR200cの高発現群の奏効率は17/32 (53.1%)、低発現群の奏効率24/32 (75%) に比べ有意に低値であった (p=0.0211)。miR-21, miR-145, let-7cの高発現/低発現と奏効率はそれぞれ、53.1/68.8%、56.3/65.6%、59.4/62.5%であり、相関を認めなかった。予後は、miR200c高発現群は低発現群に比べ有意に短かった (3年PFSrate: 39.1/78.2%, p=0.0076)。miR-21, miR-145, let-7cにおいては、両群間でPFSに有意差を認めなかった。</p> <p>結論としては、血清中のmiR200cの発現は食道癌患者における化学療法の効果予測・予後予測に有用である可能性が示唆された。</p> <p>以上の内容は癌研究における新たな知見と考えられるため学位の授与に値すると考えられる。</p>	